



## PRESS RELEASE

令和 6 年 7 月 30 日

**免疫 T 細胞によるインターフェロン $\gamma$ を介した腫瘍血管正常化を発見！  
～メトホルミンと抗 PD-1 抗体併用は血管を正常化し抗がん活性を高める～**

## ◆発表のポイント

- ・メトホルミンと免疫チェックポイント阻害薬<sup>(1)</sup>（抗 PD-1 抗体）の併用は腫瘍血管を正常化します。
- ・腫瘍血管の正常化により、より多くの免疫 CD8T 細胞<sup>(2)</sup> が腫瘍内に入ることができます。
- ・腫瘍血管正常化は活性化 CD8T 細胞の分泌するインターフェロン $\gamma$ に依存します。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）免疫学の鵜殿平一郎教授、徳増美穂助教、西田充香子助教を中心とする金沢大学の内藤尚道教授、北海道大学の樋田京子教授のメンバーからなる研究チームは、糖尿病治療薬メトホルミンと抗 PD-1 抗体の併用療法は腫瘍浸潤 CD8T 細胞（CD8TILs）を強力に活性化してインターフェロン $\gamma$ （IFN $\gamma$ ）を産生し、IFN $\gamma$ が異常な腫瘍血管を正常化して CD8T 細胞のさらなる腫瘍内流入を促進することを明らかにしました。

固形がんと戦う CD8T 細胞は腫瘍血管を跨いでがん組織内に入りますが、腫瘍血管は粗雑なため CD8T 細胞の侵入をブロックしています。本研究は、メトホルミンと抗 PD-1 抗体の併用療法が CD8TILs を活性化し大量に分泌された IFN $\gamma$ が異常な血管を正常血管に改変し、CD8T 細胞の一層の腫瘍内流入を促すことを見出しました。腫瘍血管の正常化を促進する薬剤の開発は世界的な競争の中にありますが、メトホルミンと現行の免疫治療薬との併用で腫瘍血管を正常化し、抗腫瘍効果を改善できることが期待されます。

この研究成果は 7 月 17 日、米国科学アカデミー紀要「*Proceeding of the National Academy of Sciences USA*」の電子版にて掲載されました。

## ◆研究者からのひとこと

私達は免疫学、とりわけ腫瘍免疫を研究しています。これまでの研究は免疫細胞同士のネットワークの解明が主流でした。しかし昨今の腫瘍免疫研究から、腫瘍微小環境のあり方が固形がんの運命を決定する重要なファクターであることが明らかになり、がん組織の病理学的解析は避けて通れない時代に突入しています。免疫学者にとって免疫組織染色法を用いたがん組織の解析は苦手な部分でしたが、意を決してこの分野に飛び込みました。実験開始当初は自家蛍光を除くことが出来ず随分と苦労しました。また、腫瘍血管をどの様に解析出来るのか、専門家にご指導を仰ぎながら試行錯誤を繰り返してやっと今回の研究成果に繋がりました。ラボの総力を上げての仕事でしたので、今回の論文受理については喜びもまたひとしおです。みんなよく頑張ってくれました。



鵜殿教授



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

がんの免疫治療では、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA4 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が臨床の現場で使用されています。これらの抗体医薬は、固形がんの中で免疫疲弊<sup>(3)</sup>してしまった CD8T 細胞の機能と増殖能を回復し、再びがん細胞を攻撃出来る状態に戻す働きを有します。一方で、がん細胞を殺傷できる CD8T 細胞が末梢血液中に存在しても腫瘍血管内から血管外へ出てがん組織の中へ入っていくことが出来なければ全く意味がありません。ところが、腫瘍血管は正常血管とは全く性状が異なっており、CD8T 細胞の血管外への侵入をブロックしています。この異常な腫瘍血管をいかに正常化できるか、という問題がクローズアップされています。

#### <研究成果の内容>

マウス腫瘍モデルでの抗 PD-1 抗体による治療効果は、メトホルミンを加えた併用治療により大幅に改善されること、この併用治療では抗 PD-1 抗体単独治療に比べて IFN $\gamma$  を産生する CD8T 細胞の著しい増殖が認められることを以前に報告しました (J Immunother Cancer 2021, 9 (9) : e002954)。

今回の研究では、同併用治療が腫瘍血管内皮細胞<sup>(4)</sup> の VE-カドヘリン<sup>(5)</sup>、VCAM-1<sup>(6)</sup> の発現を促し、かつ、血管を取り巻く周皮細胞<sup>(7)</sup> の数を増加させることを見出しました。VE-カドヘリン増加は血管内皮細胞相互の結合強化をもたらし、液体成分が漏れないように血管壁を整えていました。周皮細胞の増加は血管壁に弾力性をもたらし、血液灌流を大幅に改善しました。さらに、腫瘍浸潤 CD8T 細胞 (CD8TILs) の数は併用治療群で優位に上昇しました。VCAM-1 分子は、活性化 CD8T 細胞ががん組織内に侵入するために必要な足場として機能することが知られています。以上の変化は、併用治療により腫瘍血管の正常化が起きたことを示しています。

VE-カドヘリン、VCAM-1 の発現上昇は、抗 CD8 抗体投与による CD8T 細胞の除去、あるいは、抗 IFN $\gamma$  抗体投与による IFN $\gamma$  の中和により完全に消失しました。CD8TILs の増加も IFN $\gamma$  の中和により完全に消失しました。すなわち、併用治療による腫瘍血管正常化は CD8T 細胞の分泌する IFN $\gamma$  によってもたらされると結論づけられました。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を IFN $\gamma$  またはメトホルミンと共培養すると、VE-カドヘリン及び VCAM-1 の発現上昇が見られ、IFN $\gamma$  とメトホルミンを同時に添加することで相乗的な発現上昇が見られました。これは腫瘍血管内皮細胞で観察された実験結果と符合する結果でした。

一連の実験結果とこれまでの学説とを総合すると、抗 PD-1 抗体とメトホルミンの併用療法は CD8T 細胞をまず活性化し、産生された IFN $\gamma$  を介して血管内皮細胞の VCAM-1 発現を促進することで CD8T 細胞の接着を促し、同時に血管壁に小孔の形成 (open gate) を誘導して CD8T 細胞の血管内から血管外への移動を可能にする、移動が完了すると VE-カドヘリンによる血管内皮細胞の連結が速やかに起こることで小孔の閉鎖 (close gate) をもたらし、結果的に腫瘍血管のホメオスタシスをダイナミックに維持しているのではないかと考察されました (図 1 参照)。

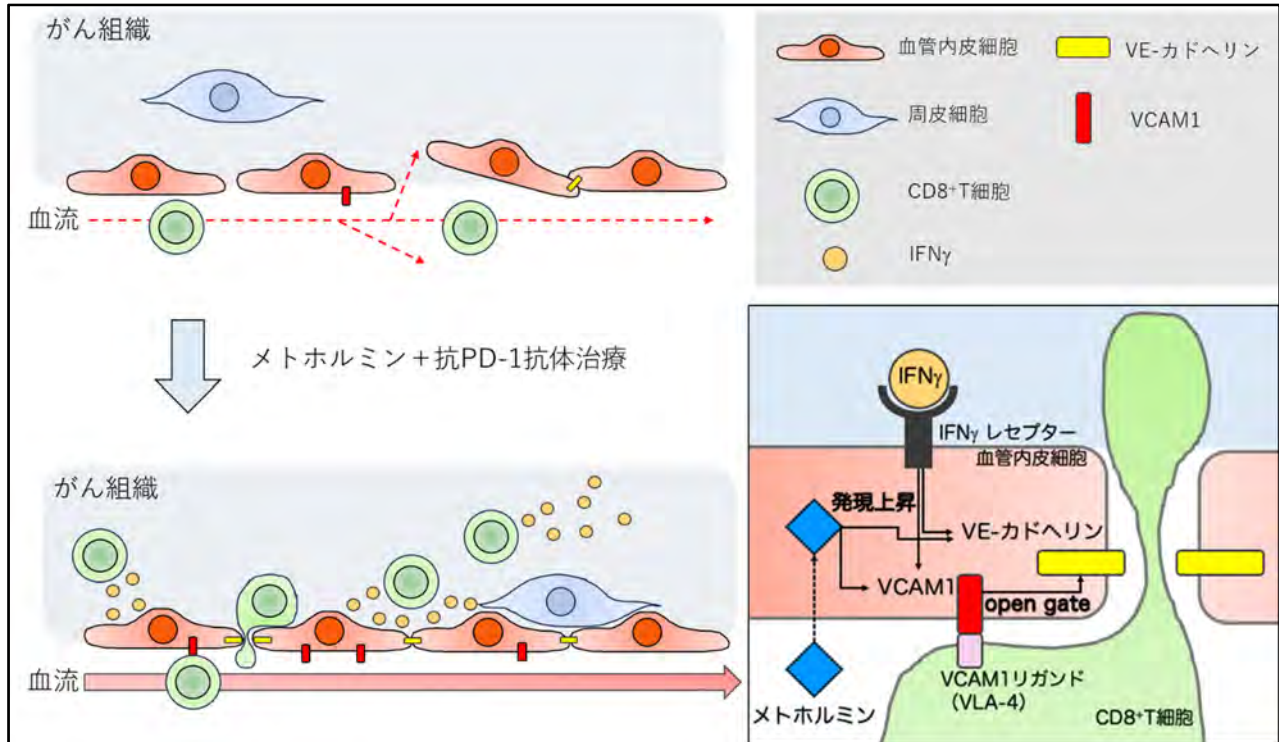


図 1

### <社会的な意義>

今回の研究チームの発見は、現行のがん免疫治療にメトホルミンを併用することで治療効果が大幅に改善する、という現象のメカニズムの一端に腫瘍血管正常化があることを示唆しています。異常な腫瘍血管を正常血管へと導く薬剤の開発が注目されていますが、この目的が達成可能であることをあらためて示唆するものです。メトホルミンと IFN $\gamma$  の血管内皮細胞へ及ぼす相乗効果の詳細説明が期待されると同時に、糖尿病の合併症である血管異常に対してメトホルミンが予防策となる可能性をも示唆しており、糖尿病合併症の問題解決へ向けた突破口になる可能性も期待されます。

### ■論文情報

論文名 : Metformin synergizes with PD-1 blockade to promote normalization of tumor vessels via CD8T cells and IFN $\gamma$

掲載紙 : *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*

著者 : Miho Tokumasu, Mikako Nishida, Weiyang Zhao, Ruoyu Chao, Natsumi Imano, Nahoko Yamashita, Kyoko Hida, Hisamichi Naito, Heiichiro Udono

D O I : 10.1073/pnas.2404778121

U R L : <https://www.pnas.org/>



## PRESS RELEASE

### ■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 A・18H04033, 挑戦的萌芽・17K19598, 基盤 B・24K02326, 研究代表：鶴殿平一郎、基盤 C・24K10334, 研究代表：西田充香子、スタートアップ研究・23K19540, 研究代表：徳増美穂）、小野薬品工業株式会社の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

#### (1) 免疫チェックポイント阻害薬

抗原刺激を受けて活性化した T 細胞は、その細胞膜表面に PD-1 や CTLA-4 分子を発現し、次第に免疫疲弊の状態に陥ります。PD-1 分子はがん細胞表面の PD-L1 分子と会合し、また、CTLA-4 分子は抗原提示細胞上の B7(CD86)分子と会合することで活性化 T 細胞の機能を抑制し、免疫疲弊の状態に誘導します。PD-1、PD-L1、CTLA-4 分子などを免疫チェックポイント分子と呼び、これらの分子に結合する抗体を免疫チェックポイント阻害薬と呼んでいます。免疫チェックポイント阻害薬の投与で T 細胞は免疫疲弊から解放され、再びがん細胞を殺傷できるようになります。

#### (2) CD8T 細胞

T 細胞には CD8T 細胞と CD4T 細胞があります。前者は細胞傷害性 T 細胞と呼ばれ、がん細胞やウイルス感染細胞を殺傷します。後者はヘルパー T 細胞とも呼ばれ成熟 CD8T 細胞の分化誘導や抗体産生をヘルプします。

#### (3) 免疫疲弊

慢性 C 型肝炎、マラリア、エイズなどの慢性難治性感染症の際に、あるいは、固形がん患者の体内には機能を喪失した免疫 T 細胞が多く観察されます。このような T 細胞は繰り返す抗原刺激に晒された結果、病原菌やがん細胞を攻撃する機能を失い、また、増殖する力も喪失しています。この現象を免疫疲弊と呼んでいます。

#### (4) 血管内皮細胞

血管は太いものから毛細血管などの小さいものに至るまで管腔構造を有していますが、これは血管内皮細胞が密に結合して出来上がったものです。正常な血管内皮細胞であれば、血管もまた健常であるということが出来ます。

#### (5) VE-カドヘリン

血管内皮接着接合部の主成分。あらゆる種類の血管の内皮細胞に存在し、内皮細胞間隙に見られます。



## PRESS RELEASE

### (6) VCAM-1

血管細胞接着分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1) と呼ばれ、TNF $\alpha$ やIFN $\gamma$ などが存在する時に内皮細胞に発現されます。VCAM-1 はリンパ球などの白血球細胞と血管内皮細胞との接着を媒介しています。

### (7) 周皮細胞

毛細血管を構成する血管内皮細胞の外側長軸上に寄り添う様に存在する壁細胞。周皮細胞は毛細血管の収縮や機能に関わっています。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）免疫学分野

教授 鵜殿 平一郎

(電話番号) 086-235-7192

(FAX) 086-235-7193



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。